Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in Hamburg. Direktor: Prof. Dr. P. Mulzer

Tierexperimentelle Versuche über ein neues perorales Wismutpräparat in der Luestherapie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

ALBERT MADAUS

Hamburg 1937

Berichterstatter: Prof. Dr. Mulzer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

Betrachtet man die Geschichte der antisyphilitischen Heilmittel, die Heilmittel selbst, die Art ihrer Anwendung und den Weg, wie man die Heilmittel der Menschheit nutzbar zu machen suchte, so fällt dabei zunächst auf die ungeheure Mannigfaltigkeit der Mittel, sodann die verschiedenen Applikationsarten und vor allem das Ringen um einen klaren, eindeutigen Weg in der Prüfung der Heilmittel. Ein langer, gewundener Weg führt von den Quecksilbersalzen, -salben, -dämpfen und -schmierkuren zum Salvarsan. Arsen und seine Derivate, wie Atoxyl und Spirocid, Antimon, Vanadium, Wismut und eine Unmenge anderer Metalle sind in wäßrigen Lösungen und öligen Suspensionen verwendet worden. Man hat die verschiedenen Mittel dem Organismus in Form von Salben, Bädern, Dämpfen und durch subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektionen einverleibt. Aber nur durch vorsichtiges Umhertasten und durch empirische Versuche war es möglich, zu einigermaßen brauchbaren Ergebnissen in der Luestherapie zu gelangen. Mit dem Beginn der Tierversuche von *Neißer, Roux* und *Metschnikoff* bei Menschenaffen, *Hoffmann, Uhlenhuth* und *Mulzer* u. a. und der dadurch begünstigten Entdeckung des Salvarsans wird erst eine wirklich experimentell-wissenschaftliche Basis in der Bekämpfung der Syphilis betreten. Erst nachdem es *Uhlenhuth* und *Mulzer* gelungen war, bei Kaninchen in fortgesetzten Hodenpassagen eine der menschlichen Syphilis ähnliche Erkrankung hervorzurufen, konnte man die mühsamen empirischen Versuche verlassen. Denn dadurch war das Kaninchen zum idealen Testobjekt für die Prüfung neuer antisyphilitischer Heilmittel und gegebenenfalls für die Auswertung dieser Heilmittel in der Luestherapie des Menschen geworden.

Geschichtliches über die perorale Wismutdarreichung.

Von allen Applikationsarten ist der perorale Weg kaum näher geprüft worden. Die Hg-, Pb-, As-, Bi-Vergiftungen wirkten stark hemmend. Nur in seltenen, besonders gearteten Fällen von Gastritiden und Magenulcera gab man Kalomel peroral. Die ersten Versuche einer peroralen Wismutmedikation bei Spirochätosen unternahm *Levaditi*. Er hat sowohl in wäßrigen Lösungen als auch mit öligen Suspensionen keine Erfolge erzielen können. Schon ermutigender waren seine Versuche mit einem Bi-Laktat. Er gab bei einer spontanen Kaninchenspirillose drei Tage hintereinander je 4 g Bi-Laktat peroral und sah nach 5 Tagen das Verschwinden der Spirillen und am 7. Tag die Überhäutung der Läsionen. *Giemsa* unternahm ähnliche Versuche mit Mäusen, die zur Heilung der Tiere geführt haben sollen. Alle Nachprüfungen dieser Versuche durch *Fournier, Guénot, de Graeve* u. a. führten zu keinem brauchbaren Ergebnis. Eine Beeinflussung der syphilitischen Erscheinungen durch das peroral

gegebene Wismut war entweder überhaupt nicht zu verzeichnen oder so gering, daß niemand zu weiteren Experimenten angeregt wurde. Erst *Serefis* gelang es 1934 nach über zwei Jahre langen Versuchen, das Wismut für den peroralen Applikationsweg brauchbar zu machen. Er prüfte sämtliche in der Literatur bekannten und schon vor ihm angestellten Versuche nach, um sich selbst ein Urteil über die Resorbierbarkeit des Wismut zu bilden und gelangte im wesentlichen zu denselben Ergebnissen. Er beobachtete aber auch, daß von manchen Kaninchen so große Mengen Bi resorbiert wurden, die bei anderen mit Sicherheit tödlich gewirkt hatten. So mußte also unter irgendwelchen noch unbekannten Bedingungen doch eine Resorption des Wismut auf peroralem Wege möglich sein. In der Tat gelang es dann *Serefis* durch genaues Studium der Bi-Vergiftungen die Resorptionsbedingungen für peroral gegebenes Wismut zu erklären und die Bedingungen aufzuzeigen, die an ein perorales Wismutpräparat gestellt werden müssen.

Zu Beginn des Jahres 1935 wurde der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Hamburg-Eppendorf ein neues perorales Wismutpräparat von der Firma Chemische Werke, vorm. H. & E. Albert, zur Prüfung angeboten. Als Grundlage für die Prüfung diente die Arbeit von *Serefis* „Über die Resorptionsbedingungen des Wismut und ihre Auswertung für die perorale Luestherapie". Eine genaue chemische Analyse des Präparates, das wir „Albert 1" nennen wollen, war von dem Werk nicht mitgeliefert worden; wir fanden, daß in 5 g des zu prüfenden Präparates 0,9 g Bi-Metall enthalten ist. Erst nach Abschluß der Versuche wurde uns das Ergebnis auf Anfrage bestätigt.

Nach den Angaben von *Mulzer* ist der Gang der Prüfung folgender: Es wird zuerst die tödliche, dann die gerade noch verträgliche und die gut verträgliche Dosis beim Kaninchen ermittelt. Kräftige, gesunde Tiere werden zur Impfung mit dem Kolle-Stamm, mit dem man große Schanker erzielt, ausgesucht, intraskrotal geimpft und bei gut ausgebildeten Schankern mit dem zu prüfenden Mittel behandelt. In diesem Falle werden die Tiere peroral mit einer Schlundsonde gefüttert. Am Befinden der Tiere, dem Rückgang der syphilitischen Erscheinungen und am Schwinden der Spirochäten im Punktat der Primäraffekte kann man die Wirkung des Mittels beurteilen. Nach Absetzen der Kur läßt man 90 Tage verstreichen und impft die Tiere wieder mit dem Ausgangsstamm zur Kontrolle, ob eine Abortivheilung eingetreten ist. Wenn die Tiere sich nicht reinfizieren lassen, ist auch keine Heilung eingetreten. Tritt jedoch ein neuer Primäraffekt auf, so darf man von einer definitiven Heilung sprechen.

Zunächst werden toxische Versuche an drei Kaninchen angestellt:

Tier 903	3,1 kg	30. 1. 35	10 g Bi-Substanz = 1,8 g Bi-Metall.
		31. 1. 35	Tier frißt nicht.
		1. 2. 35	Exitus.
			Pneumonie, verkäste Hoden.

Tier 905	3,0 kg	30. 1. 35	5 g Bi-Substanz = 0,9 g Bi-Metall.
		31. 1. 35	wenig gefressen, kein Durchfall.
		1. 2. 35	gut vertragen.

Da die Todesursache von Tier 903 nicht eindeutig ist, wird noch ein Versuch mit derselben Dosis gemacht:

Tier 952	3,55 kg	4. 2. 35	10 g Bi-Substanz = 1,8 g Bi-Metall.
		5. 2. 35	Tier frißt nicht.
		6. 2. 35	Exitus.

Die Sektion ergibt: Lungen, Nieren, Milz o. B. An der Magenschleimhaut finden sich kleine hämorrhagische Stellen. Der Darm ist dick aufgebläht; sein Inhalt ist breiig und tiefschwarz.

Die toxische Dosis des Präparates liegt demnach etwa bei 10 g, was einer Bi-Metallmenge von 1,8 g entspricht. Das als wasserlöslich bezeichnete Präsarat löst sich nur sehr unvollkommen. Es entsteht bei der Lösung in destilliertem Wasser eine dick milchige Trübung. Nach einer Minute tritt trotz starkem Schütteln und Erwärmen ein fester Bodensatz auf, der nur mit dem Spatel vom Gefäßboden zu entfernen ist und durch andauerndes Schütteln langsam gelöst wird. Die milchige Trübung bleibt jedoch auch nach Filtration weiter bestehen. Im Filtrat, das wir auf seinen Wismutgehalt prüften, konnten wir nur Spuren von Bi nachweisen. Aber bei nur leichter Ansäuerung des Lösungsmittels fällt ein großer Teil des Wismut aus und geht somit für die Resorption verloren.

Die beiden ersten therapeutischen Versuche (Tier 972 und 973) werden abgebrochen, weil sich schon nach 18 Tagen unter der Behandlung ein Rezidiv einstellt.

Tier 972:

4. 2. 35	2,6 kg	Befund:			r. 20	20	17 + P. A.		
					l. 27	25	14 + P. A.		
4. 2. 35		1	0,9 g	Bi-Metall					Spir. +
6. 2. 35		2	0,9 „	„	15	14	8		Spir. —
					26	16	14		
8. 2. 35		3	0,9 „	„	18	14	13		
					25	17	10		
11. 2. 35		4	0,9 „	„	10	10	5		
					25	14	6		
13. 2. 35	2,7 „	5	0,9 „	„	10	10	4		
					17	11	6		
15. 2. 35		7	0,9 „	„	7	6	4		
					14	10	6		
20. 2. 35		8	0,9 „	„	4	4	4		es bilden sich neue
					13	10	4		Knötchen. Spir. +
22. 2. 35	2,7 „	9	0,9 „	„	4	4	4		hirsekorngroßer
					13	9	10		Knoten
			8,1 g	Bi-Metall					
									Rezidiv nach 18 Tagen.

Im Verlauf der therapeutischen Versuche stellt sich heraus, daß man, um den Niederschlag zu vermeiden, sofort nach Lösung des Präparates dieses auch verwenden muß, d. h. es erst unmittelbar vor dem Gebrauch zu lösen und zu schütteln.

Tier 973:

4. 2. 35	3,6 kg	Befund: r. 20 10 10 + P. A. l. 25 14 10 + P. A.					
4. 2. 35		1	1,35 g	Bi-Metall			Spir. +
6. 2. 35	3,38 kg	2	1,35 „	„	18 8 8 20 11 7		Spir. —
8. 2. 35	3,45 „	3	1,35 „	„	15 8 8 16 9 8		
11. 2. 35	3,6 „	4	1,35 „	„	12 8 8 14 8 8		
13. 2. 35	3,7 „	5	1,35 „	„	7 7 7 12 7 6		
15. 2. 35		6	1,35 „	„	7 7 7 12 7 6		
18. 2. 35		7	1,35 „	„	7 5 5 10 5 5		
20. 2. 35		8	1,35 „	„	6 4 4 6 4 4		neue Knötchen- bildung
22. 2. 35	3,7 „	9	1,35 „	„	nicht meßbar, alte Befunde, noch infiltriert. Spir. +. Rezidiv nach 18 Tagen.		
			12,15 g	Bi-Metall			

Da diese Tiere unterdosiert scheinen, werden Tier 983 und Tier 985 angesetzt. Die Befunde vergrößern sich trotz der Behandlung und erwecken klinisch den Eindruck, daß keine Beeinflussung durch das Präparat vorhanden ist. Deshalb wird die Menge der Bi-Gaben bei diesen Tieren erhöht (siehe Tabelle).

Tier 983:

5. 3. 35 3,0 kg Befund: r. 22 17 15 + beg. P. A. Spir. +.
l. 22 18 17 + P. A.

			Gesamt-Bi-Metallmenge	Befund
5. 3. 35	3,0 kg	1	0,135 g	
8. 3. 35	3,1 „	2	0,270 „	22 18 17 22 19 18

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund	
11. 3. 35		3	0,405	„	25 24 18 27 23 19	
13. 3. 35		4	0,540	„	30 25 23 25 23 20	
15. 3. 35		5	0,9	„	29 25 20 27 25 20	die Dosis wird auf 0,36 g Bi-Metall erhöht
		unterer Pol:			25 10 10	Spir. +
18. 3. 35		6	1,26	„	29 24 18 29 23 15	Spir. +
20. 3. 35	3,0 „	7	1,62	„	29 22 15 22 21 16	
		unterer Pol:			15 5 5	
22. 3. 35		8	1,98	„	28 20 14 25 20 15	unterer Pol weich, nicht meßbar
25. 3. 35		9	2,34	„	23 17 11 21 17 12	
28. 3. 35		10	2,70	„	20 15 10 20 16 12	
1. 4. 35		11	3,06	„	22 17 9 17 16 12	
3. 4. 35		12	3,42	„	22 17 10 17 15 12	
5. 4. 35		13	3,78	„	22 17 8 20 15 11	
8. 4. 35	3,1 „	14	4,14	„	22 17 8 20 15 11	
10. 4. 35		15	4,50	„	23 12 10 19 15 9	
12. 4. 35		16	4,86	„	nicht gemessen	
15. 4. 35		17	5,22	„	24 15 5 20 14 10 Rezidiv!	Borke löst sich. Spir. +.

5,22 g Bi-Metall.

Trotz dieser Erhöhung stellt sich bei Tier 983 nach einer Gesamtgabe von 4,86 g Bi-Metall ein Rezidiv ein. Bei Tier 985 erscheint das Rezidiv schon nach 2,7 g Bi-Metall (siehe Tabelle S. 8).

Wir möchten bei dieser Gelegenheit nochmals ausdrücklich bemerken, daß alle Tiere mit einer Schlundsonde gefüttert wurden. So hatten wir die Gewähr, daß das Präparat und damit das in ihm enthaltene Wismut in den Verdauungstraktus des Kaninchens gelangte.

Tier 985:

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund	
5. 3. 35	2,6 kg	1	0,135 g	r. 18 14 13 l. 37 18 15	+ Orch. Spir. + + Orch.
8. 3. 35		2	0,270 „	18 18 17 34 17 15	
11. 3. 35	2,7 „	3	0,405 „	21 20 18 34 19 17	
13. 3. 35		4	0,540 „	25 18 18 35 20 20	
15. 3. 35		5	0,90 „	27 22 18 28 22 18	die Dosis wird auf 0.36 g Bi-Metall erhöht. Spir. +
18. 3. 35		6	1,26 „	27 22 18 28 22 18	Spir. —
20. 3. 35	2,5 „	7	1,62 „	27 24 17 27 24 17	Spir. —
22. 3. 35		8	1,98 „	31 25 20 30 25 18	
25. 3. 35		9	2,34 „	30 25 15 30 25 18	Spir. —
28. 3. 35		10	2,70 „	27 24 15 34 25 18	Spir. —
1. 4. 35		11	3,06 „	36 28 18 39 28 17	Spir. +. Rezidiv!
3. 4. 35		12	3,42 „	35 30 17 37 30 17	
5. 4. 35		13	3,78 „	nicht gemessen.	
8. 4. 35	2,7 „	14	4,14 „	28 25 13 35 27 15	
10. 4. 35		15	4,50 „	37 32 14 32 25 11	
12. 4. 35		16	4,86 „	nicht gemessen.	
15. 4. 35		17	5,22 „	22 18 9 27 21 10	Borke abgefallen.
17. 4. 35		18	5,58 „	nicht gemessen. Exitus. Schluckpneumonie.	

5,22 g Bi-Metall.

Obwohl wir uns mit einer weiteren Erhöhung der therapeutischen Dosis erheblich der toxischen nähern, setzen wir noch drei Tiere für eine weitere Versuchsreihe an.

Tier 986:

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund	
5. 3. 35	2,7 kg	1	0,18 g	r. 42 17 17 l. 29 23 20	+ beg. P. A. Spir. + + beg. P. A.	
8. 3. 35		2	0,36 „	42 17 18 32 27 20		
11. 3. 35	3,1 „	3	0,54 „	43 20 17 34 29 19		
13. 3. 35		4	0,72 „	42 22 17 35 30 20		
15. 3. 35		5	1,17 „	42 22 16 33 29 18	Spir. +. Die Dosis wird auf 0,45 g Bi-Met. erhöht.	
18. 3. 35		6	1,62 „	30 23 11 30 30 15	Spir. —	
20. 3. 35	2,9 „	7	2,07 „	40 23 12 32 32 16		
22. 3. 35		8	2,52 „	43 22 11 32 30 15		
25. 3. 35		9	2,97 „	22 18 10 29 17 14		
28. 3. 35		10	3,43 „	23 18 10 27 25 10		
1. 4. 35		11	3,87 „	11 10 8 25 20 20		
3. 4. 35		12	4,32 „	10 8 8 25 25 14		
5. 4. 35		13	4,77 „	nicht gemessen.		
8. 4. 35	3,0 „	14	5,22 „	5 5 4 19 17 11		
10. 4. 35		15	5,67 „	4 3 2 13 10 10		
12. 4. 35		16	6,12 „	nicht gemessen.		
15. 4. 35		17	6,57 „	nicht meßbar. 10 8 8		
17. 4. 35		18	7,02 „	nicht gemessen.		
24. 4. 35		19	7,47 „	o. B. Narben		
29. 4. 35		20	7,92 „	o. B. erbsgroßer Knoten. Punktion: Sanguis.		

Tier 987:

			Gesamt-Bi-Metallmenge	Befund	
5. 3. 35	2,7 kg	1	0,18 g	r. 45 25 12 l. 19 14 8	+ P. A. Spir. +
8. 3. 35	2,9 „	2	0,36 „	47 27 21 22 12 10	
11. 3. 35		3	0,54 „	50 30 20 23 19 12	
13. 3. 35		4	0,72 „	50 34 21 26 21 13	
15. 3. 35		5	1,17 „	50 32 17	Spir. +. Die Dosis wird auf 0,45 g Bi-Metall erhöht.
18. 3. 35		6	1,62 „	40 28 15 20 15 8	Spir. —
20. 3. 35	2,7 „	7	2,07 „	38 28 15 20 28 15	
22. 3. 35		8	2,52 „	35 29 12 17 16 6	
25. 3. 35		9	2,97 „	33 28 12 15 13 6	
28. 3. 35		10	3,42 „	20 12 8 10 5 5	
1. 4. 35		11	3,87 „	16 12 6 6 4 2	
3. 4. 35		12	4,32 „	19 10 6 erbsgr. Knoten.	
5. 4. 35		13	4,77 „	nicht gemessen.	
8. 4. 35	2,7 „	14	5,22 „	7 7 7 nicht meßbar.	
10. 4. 35		15	5,67 „	7 5 4 nicht meßbar. Narbe.	
12. 4. 35		16	6,12 „	— — —	
15. 4. 35		17	6,57 „	— — —	Narbe. Infiltrat?
17. 4. 35		18	7,02 „	— — —	
24. 4. 35		19	7,47 „	— — —	
29. 4. 35		20	7,92 „	— — —	Narben, sonst o. B.

Tier 988:

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund	
5. 3. 35	2,6 kg	1	0,27 g	r. 16 14 9 l. 22 22 16	+ beg. P. A. + beg. P. A. Spir. +
8. 3. 35	2,7 „	2	0,54 „	18 15 10 23 21 18	
11. 3. 35	2,8 „	3	0,81 „	18 16 11 24 23 20	
13. 3. 35		4	1,08 „	18 17 12 25 23 20	
15. 3. 35		5	1,62 „	17 15 10 22 22 18	Spir. +. Die Dosis wird auf 0,54 g Bi-Metall erhöht.
18. 3. 35		6	2,16 „	15 15 8 18 15 13	Spir. —. Borke löst sich.
20. 3. 35	2,7 „	7	2,70 „	14 13 10 17 14 12	
22. 3. 35		8	3,24 „	14 12 10 15 12 12	
25. 3. 35		9	3,78 „	10 9 4 11 10 8	Borke abgefallen.
28. 3. 35		10	4,32 „	9 9 4 10 10 8	Spir. —
1. 4. 35		11	4,86 „ !	9 9 4 — — —	Spir. +. Rezidiv! l. erbsgr. Infiltrat.
3. 4. 35		12	5,40 „	8 8 5 7 7 5	
5. 4. 35		13	5,94 „	nicht gemessen.	
8. 4. 35	2,8 „	14	6,48 „	5 5 4 7 5 5	
10. 4. 35		15	7,02 „	6 4 3 7 6 8	
12. 4. 35		16	7,56 „	— — — — — —	Spir. + l. punktiert. Eiter.
15. 4. 35		17	8,10 „	— — — — — —	Spir. —. Narbeninfiltrat. r. erbsgr. Eiterknoten.
17. 4. 35		18	8,64 „	— — —	Spir. —
24. 4. 35		19	9,18 „	— — —	Spir. —. l. erbsgr. Eiterknoten.
29. 4. 35		20	9,72 „	— — —	Spir. —. l. Eiterknoten.

Die Tiere 986, 987 und 988 werden vom 29. 5. 35 bis 5. 8. 35 einmal wöchentlich nachuntersucht. Sie bleiben o. B.

Als wirksamste therapeutische Dosis kann die Dosis 0,45 g Bi-Metall (Tier 986 und 987) und 0,54 g Bi-Metall (Tier 988) bezeichnet werden. Das Gewicht der Tiere erhöht sich normal, und das Allgemeinbefinden bleibt gut. Bemerkenswert ist jedoch, daß bei dem höchstdosierten Tier (988) nach 4,86 g Bi-Metall noch Spirochäten vorhanden waren. Im Anfang waren die Spirochäten vorübergehend verschwunden.

Die Gesamtmenge an Bi-Metall bis zur Abheilung der syphilitischen Erscheinungen und negativem Spirochätenbefunde betrug:

Tier 986 . . . . . 7,92 g (2,7 g pro kg Körpergewicht)
„ 987 . . . . 7,92 „ (2,8 „ „ „ „)
„ 988 . . . . 9,72 „ (3,7 „ „ „ „)

Alle drei Tiere blieben während der elfwöchigen Nachuntersuchungen ohne neue Erscheinungen und Spirochätenbefund. Eine Wiederimpfung wurde nicht vorgenommen, weil ein positives Ergebnis nicht zu erwarten war.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Präparat für eine perorale Wismutmedikation aus folgenden Gründen nicht geeignet erscheint:

1. Durch die mangelhafte Löslichkeit kann nicht alles Bi resorbiert werden. Außerdem fällt schon bei geringer Ansäuerung ein großer Teil des Bi aus.
2. Es müssen zu große Mengen von Bi verabreicht werden, um überhaupt Wirkungen im Tierversuch zu erzielen.
3. Bei diesen großen Dosen, die erforderlich sind, nähert man sich beträchtlich der toxischen Dosis des Präparates.
4. Die syphilitischen Erscheinungen und die Spirochäten schwinden nur sehr langsam, meist erst gegen Ende der Kur.

Das Präparat ist für eine perorale Verabreichung keineswegs ausreichend; denn von einer neuzeitlichen peroralen Wismutmedikation muß man erwarten, daß sie einer intramuskulären oder intravenösen in keiner Beziehung nachsteht.

Dieses Präparat wurde daraufhin in der Weise verändert, daß die Löslichkeit bei einem Gehalt an Bi von 10% verbessert wurde und bei Säuerung fast nichts mehr ausfiel. Dadurch verringerte sich der nicht resorbierbare Anteil des Präparates, und man durfte annehmen, mit einer wesentlich kleineren Gesamtmenge zu denselben, vielleicht sogar besseren Ergebnissen zu kommen. Es wurden 6 Kaninchen mit diesem neuen Präparat, das wir „Albert 2“ nennen, für die toxischen Versuche angesetzt.

Tier 988 2,9 kg 25. 9. 35
5,0 g Bi-Substanz = 0,45 g Bi-Metall 27. 9. gut vertragen
Tier 987 3,2 kg 25. 9. 35
7,5 g Bi-Substanz = 0,675 g Bi-Metall 27. 9. (+)

Tier 983 3,5 kg 25. 9. 35
10,0 g Bi-Substanz = 0,9 g Bi-Metall 26. 9. (+)
Tier 2 2,6 kg 26. 9. 35
8,75 g Bi-Substanz = 0,787 g Bi-Metall 27. 9. (+)
Tier 3 3,0 kg 27. 9. 35
6,25 g Bi-Substanz = 0,562 g Bi-Metall gut vertragen
Tier 1 2,9 kg 30. 9. 35
7,5 g Bi-Substanz = 0,675 g Bi-Metall schlecht vertragen, wenig gefressen, Durchfälle; nach 2 Tagen Besserung.

Tier 988 mit der Dosis 0,45 g Bi-Metall und Tier 3 mit der Dosis 0,56 g Bi-Metall kommen durch und zeigen keine Vergiftungserscheinungen.

Die therapeutischen Versuche werden an 4 Kaninchen angestellt, und zwar mit den Dosen 0,45, 0,40, 0,60 und 0,30 Bi-Mengen pro Einzeldosis.

Tier 36.

			Gesamt-Bi-Metallmenge	Befund
2. 10. 35	3,16 kg	1	0,45 g	r. 15 10 10 + P. A. l. 22 20 15 + P. A. Spir. +
4. 10. 35		2	0,90 „	13 8 8 22 18 12
7. 10. 35	3,0 „	3	1,35 „	6 6 4 Spir. + 19 17 11 Spir. +
9. 10. 35		4	1,80 „	6 6 4 Abmagerung. 16 14 6
11. 10. 35		5	2,25 „	5 4 2 Spir. — 12 10 6
14. 10. 35	2,9 „	6	2,70 „	o. B. 9 6 5
16. 10. 35		7	3,15 „	o. B. Spir. — 8 8 5
18. 10. 35	3,1 „	8	3,60 „	o. B. 7 7 5
21. 10. 35		9	4,05 „	o. B. 7 6 5
23. 10. 35		10	4,50 „	bds. Narbeninfiltration.
			4,50 g	Bi-Metall.
29. 10. 35				Narben.
11. 11. 35				o. B.
24. 11. 35				o. B.
16. 12. 35				o. B.
30. 12. 35				o. B.
18. 1. 36				o. B.
27. 1. 36				nachgeimpft mit Ausgangsstamm.
8. 2. 36				Impfstückchen fühlbar.
24. 2. 36				Impfstückchen punkt. Spir. —.

Die Primäraffekte heilen schon nach der 3. Dosis gut ab und werden zusehends kleiner. Nach der 5. Einzeldosis (bei einer Gesamtmenge von 2,25 g Bi-Metall) sind keine Spirochäten mehr zu finden. Der anfängliche Gewichtsverlust des Tieres bildet sich gut zurück. Bei einer Bi-Metallmenge von 4,50 g finden sich am Hoden bds. nur noch Narbeninfiltrate, und die Kur wird abgebrochen.

Tier 38.

			Gesamt-Bi-Metallmenge	Befund
2. 10. 35	2,8 kg	1	0,4 g	r. 25 18 13 + P. A. l. 25 9 9 + Orch. Spir. +
4. 10. 35		2	0,8 „	23 17 10 23 7 7
7. 10. 35	2,75 „	3	1,2 „	15 17 8 nicht meßbar. Orch.
9. 10. 35		4	1,6 „	15 15 6 Borke. o. B.
11. 10. 35		5	2,0 „	12 10 5 o. B.
14. 10. 35		6	2,4 „	8 7 5 o. B.
16. 10. 35		7	2,8 „	8 6 5 Spir. — o. B.
18. 10. 35	2,85 „	8	3,2 „	7 7 5 o. B.
21. 10. 35		9	3,6 „	Narbeninfiltr. o. B.
23. 10. 35		10	4,0 „	Narben. o. B.

4,0 g Bi-Metall.

29. 10. 35 . . . . Narben.
11. 11. 35 . . . . o. B.
24. 11. 35 . . . . o. B.
16. 12. 35 . . . . o. B.
30. 12. 35 . . . . o. B.
18. 1. 36 . . . . o. B.
27. 1. 36 . . . . nachgeimpft mit Ausgangsstamm.
8. 2. 36 . . . . Impfstückchen fühlbar.
24. 2. 36 . . . . Impfstückchen punkt. Spir. —.

Bei der Dosis 0,40 g Bi-Metall ist der Spirochätenbefund erst nach der 7. Einzeldosis (Gesamt-Bi-Metallmenge 2,8 g) negativ. Trotzdem wird der Versuch bei einer Gesamtmenge von 4,0 g Bi abgebrochen.

Tier 46.

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund
2. 10. 35	3,0 kg	1	0,6 g	r. 35 25 14	+ P. A.
				l. 32 27 15	+ P. A.
4. 10. 35		2	1,2 „	32 25 14	massenh. Spir.
				32 27 14	lebhaft bewegl.
7. 10. 35	2,9 „	3	1,8 „	26 23 11	Spir. —
				28 27 10	Spir. —
9. 10. 35		4	2,4 „	24 24 11	
				27 28 10	
11. 10. 35		5	3,0 „	22 20 9	Borke.
				26 22 9	Borke.
14. 10. 35	2,85 „	6	3,6 „	20 18 7	Borke.
				24 18 8	Borke.
16. 10. 35		7	4,2 „	18 17 9	
				24 18 8	Infiltr.
18. 10. 35	3,0 „	8	4,8 „	18 17 9	
				20 18 10	
21. 10. 35		9	5,4 „	8 7 5	Borke abgefallen.
				15 10 6	Borke abgefallen.
23. 10. 35		10	6,0 „	8 5 5	
				11 8 5	
			6,0 g Bi-Metall.		

29. 10. 35 . . . . Narben.
11. 11. 35 . . . . o. B.
24. 11. 35 . . . . o. B.
16. 12. 35 . . . . o. B.
30. 12. 35 . . . . o. B.
18. 1. 36 . . . . o. B.
27. 1. 36 . . . . nachgeimpft mit Ausgangsstamm.
8. 2. 36 . . . . Impfstückchen fühlbar.
24. 2. 36 . . . . Impfstückchen punkt. Spir. —.

Schon nach der 2. Einzeldosis (Gesamtmenge 1,2 g Bi) sind bei diesem relativ höchstdosierten Tier keine Spirochäten mehr nachweisbar. Die sehr großen Hodenprimäraffekte bilden sich gut und stetig zurück. Das Allgemeinbefinden des Tieres bleibt während der ganzen Kur erhalten.

Tier 47.

			Gesamt-Bi-Metallmenge		Befund	
2. 10. 35	1,8 kg	1	0,3 g	r. 33 20 15 l. 21 20 13	+ P. A. + P. A. Spir. +
4. 10. 35		2	0,6 „	29 19 13 21 20 10	
7. 10. 35	1,7 „	3	0,9 „	15 15 10 17 18 10	
9. 10. 35		4	1,2 „	14 14 7 16 15 8	
11. 10. 35		5	1,5 „	13 10 6 14 12 6	
14. 10. 35	1,5 „	6	1,8 „	8 7 4 7 6 3	
16. 10. 35		7	2,1 „	8 7 5 7 5 4	Spir. — Spir. —
18. 10. 35	1,65 „	8	2,4 „	10 7 6 7 5 4	
21. 10. 35		9	2,7 „	7 5 5 Narbeninfiltr.	
23. 10. 35		10	3,0 „	6 5 5 Narbeninfiltr.	

3,0 g Bi-Metall.

29. 10. 35 . . . . Narbeninfiltrat.
11. 11. 35 . . . . Narben.
24. 11. 35 . . . . o. B.
16. 12. 35 . . . . o. B.
30. 12. 35 . . . . o. B.
18. 1. 36 . . . . o. B.
27. 1. 36 . . . . nachgeimpft mit Ausgangsstamm.
8. 2. 36 . . . . Impfstückchen fühlbar.
24. 2. 36 . . . . bis fast wallnußgr. Orchitis, rechts + beg. P. A. Punktat: Spir. + + +.

Um die Wirkung pro kg Körpergewicht genauer zu erproben, wird ein altes, sehr widerstandsfähiges, sog. Russen-Tier (1,8 kg), die nicht groß werden, mit ebenfalls gut ausgebildeten P. A. gewählt. Erst nach der 7. Dosis von 0,3 g Bi-Metall sind keine Spirochäten mehr zu finden, obwohl die syphilitischen Erscheinungen wie bei den anderen Tieren gut abheilen.

Die Gesamtmenge an Bi-Metall bis zur Abheilung der P. A. und bis zum negativen Spirochätenbefunde betrug:

Tier 36 . . . 4,5 g (1,5 g pro kg Körpergewicht)
„ 38 . . . 4,0 „ (1,4 „ „ „ „)
„ 46 . . . 6,0 „ (1,2 „ „ „ „)
„ 47 . . . 3,0 „ (1,8 „ „ „ „)

Nach Abschluß der letzten vier Versuche gilt es nach den Angaben von *P. Mulzer* den Beweis anzutreten, daß die Tiere geheilt sind.

Die Tiere 36, 38 und 46 werden über 12 Wochen lang jeden zweiten Tag genauestens untersucht und bleiben während der ganzen Zeit erscheinungslos. Sie werden sodann noch mit dem Ausgangsstamm nachgeimpft; nach vier Wochen wird das Impfstückchen sowie dessen Umgebung punktiert. Der Spirochätenbefund bleibt negativ.

Das Tier 47 wird während über 12 Wochen jeden zweiten Tag nachuntersucht und dann auch mit dem Ausgangsstamm nachgeimpft. Nach vier Wochen findet sich eine rechtsseitige, fast walnußgroße Orchitis mit beginnendem Primäraffekt. Die Punktion ergibt massenhaft Spirochäten.

Die wirksamste therapeutische Dosis ist die Dosis 0,6 g Bi-Metall (Tier 46). Die Spirochäten schwinden schon nach der zweiten Einzeldosis. Die Tiere 36 und 38 erscheinen unterdosiert, da die Spirochäten wesentlich langsamer schwinden, obwohl die P. A. in demselben Maße gut abheilen. Tier 47 macht den Eindruck, als ob es unterdosiert sei; denn auch hier ist nur ein ziemlich langsames Schwinden der Erscheinungen zu bemerken. Da aber das Gewicht des Tieres und, wie vorher schon erwähnt, seine Konstitution stark in Rechnung gestellt werden muß, ergibt sich, daß Tier 47, obwohl es mit den kleinsten Einzelgaben behandelt wurde, doch das höchstdosierte Tier ist. Bei der Wiederimpfung erweisen sich Tier 36, 38 und 46 als nicht geheilt, Tier 47 als geheilt. Der Erfolg der Behandlung mit dem Präparat „Albert 2“ ist also unsicher. Verwenden wir die Dosis 0,3 g Bi-Metall, die bei Tier 47 zur Heilung führte, bei normalgewichtigen Tieren, so würden wir uns, wie beim Präparat „Albert 1“ sehr erheblich der toxischen Dosis nähern, und trotzdem würden die syphilitischen Erscheinungen erst gegen Ende der Behandlung schwinden.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es werden zwei einander ähnliche perorale Wismutpräparate auf ihre antisyphilitische Wirkung bei der experimentellen Kaninchensyphilis untersucht. Das erste Präparat ist ungeeignet wegen mangelhafter Löslichkeit und nur sehr langsamen Schwindens der Spirochäten bei sehr großen Dosen, die sich erheblich der toxischen Dosis nähern. Das zweite Präparat ist in seiner Wirkung, was eine wirkliche definitive Heilung angeht, unsicher, da auch bei diesem Präparat zu hohe Dosen verabfolgt werden müssen.

Vergiftungserscheinungen oder Nebenwirkungen wurden bis auf zeitweilige, geringe Abmagerung der Tiere im Verlaufe der therapeutischen Versuche nicht beobachtet.

LITERATUR.

Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 15. Bd., I. Teil.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 18. Band.
M. Jacobowitz: Inaug.-Diss., Hamburg 1930.
P. Mulzer: Dermat. Wschr., Bd. 96, Nr. 22.
— Dermat. Wschr., Bd. 97, Nr. 33.
— Wissenschaftl. Woche zu Frankfurt a/M., 1934, Bd. 3.
P. Mulzer und *S. Serefis:* Archiv f. Dermat., Bd. 171, H. 1.
S. Serefis: Med. Klinik, 1934, Nr. 29.
— Deutsch. med. Wschr., 1934, Nr. 33.
A. Weise: Inaug.-Diss., Hamburg 1935.

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 18. April 1910 als Sohn des Kaufmanns Ludwig Madaus und seiner Ehefrau Marie, geb. Nowak, zu Harburg-Wilhelmsburg geboren. Von Ostern 1916 bis Januar 1920 besuchte ich die Realschule in Hamburg-Barmbeck und von 1920 bis Februar 1931 die Oberrealschule in Hamburg-Eimsbüttel. Im Februar 1931 bestand ich die Reifeprüfung und studierte vom Sommersemester 1931 bis einschl. Wintersemester 1933/34 in Hamburg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1933 in Hamburg, nachdem ich im April 1932 vor der Landesunterrichtsbehörde in Hamburg eine Prüfung im Lateinischen abgelegt hatte. Im Sommersemester 1934 studierte ich in Jena und vom Wintersemester 1934/35 bis einschl. Sommersemester 1936 wieder in Hamburg, wo ich im Herbst 1936 mein medizinisches Staatsexamen bestand.

Albert Madaus.